

## METHOD AND FACILITY FOR PRODUCING MICROMEMBRANE CAPSULES

**Publication number:** WO0183099

**Publication date:** 2001-11-08

**Inventor:** POMMERSHEIM RAINER (DE)

**Applicant:** POMMERSHEIM RAINER (DE)

**Classification:**

- **International:** B01J13/02; A61K9/50; B01J13/02; A61K9/50; (IPC1-7): B01J13/02

- **European:** B01J13/02

**Application number:** WO2001EP04684 20010425

**Priority number(s):** DE20001020889 20000428

**Also published as:**

US200401701

EP1292385 (A)

CA2408025 (A)

**Cited documents:**

DE3836894

DE4312970

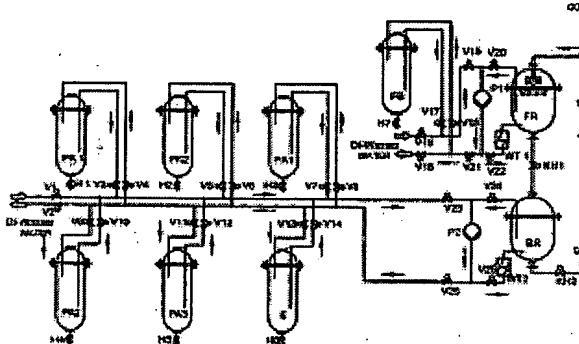
US5589370

JP63007784

[Report a data error](#)

### Abstract of WO0183099

The invention relates to a method and a facility for industrial scale production of MICROMEMBRANE capsules for immobilizing active ingredients, proteins, live cells and/or microorganisms. According to the invention, the material dissolved in a base material or in suspended form that is to be encapsulated is fed from a reservoir into a reactor, wherein drops are produced from said material and balls are formed by precipitating said drops. The balls enclose the material and are then in turn coated by repeated rinsing in the same and/or different vessel.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/83099 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01J 13/02**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/04684**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. April 2001 (25.04.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
100 20 889.4 28. April 2000 (28.04.2000) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **POMMERSHEIM, Rainer** [DE/DE]; Kupferbergterrasse 21, 55116 Mainz (DE).

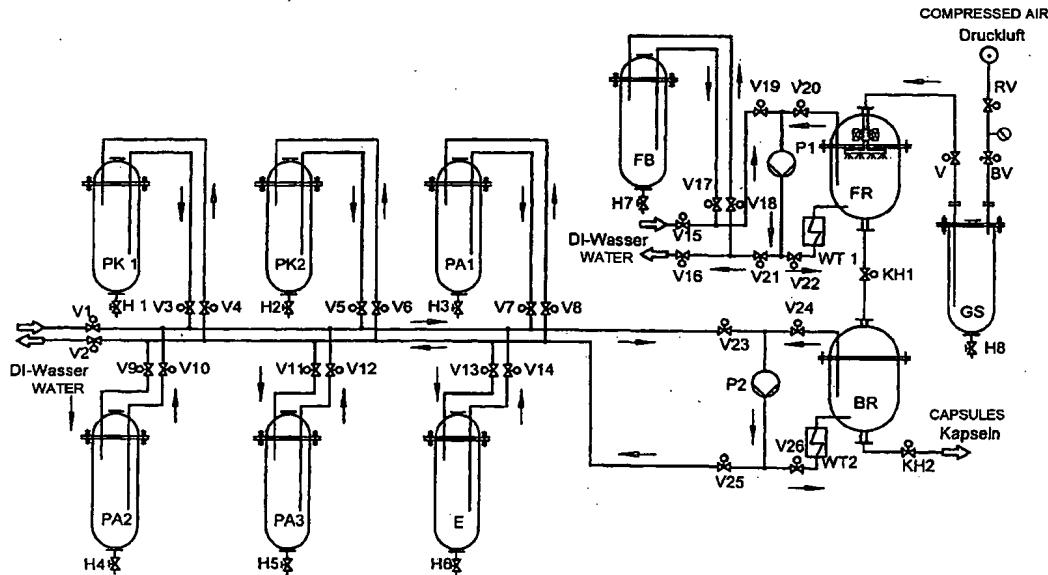
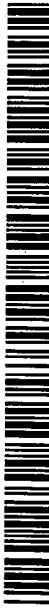
(74) Anwalt: **KRUSPIG, Volkmar; Meissner, Bolte & Partner, Postfach 86 06 24, 81633 München (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND FACILITY FOR PRODUCING MICROMEMBRANE CAPSULES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANLAGE ZUR HERSTELLUNG VON MIKROMEMBRANKAPSELN



**WO 01/83099 A1**

(57) Abstract: The invention relates to a method and a facility for industrial scale production of MICROMEMBRANE capsules for immobilizing active ingredients, proteins, live cells and/or microorganisms. According to the invention, the material dissolved in a base material or in suspended form that is to be encapsulated is fed from a reservoir into a reactor, wherein drops are produced from said material and balls are formed by precipitating said drops. The balls enclose the material and are then in turn coated by repeated rinsing in the same and/or different vessel.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anlage zur Herstellung von Mikromembrankapseln zur Immobilisierung von chemischen Wirkstoffen, Proteinen, lebenden Zellen und/oder Mikroorganismen im großtechnischen Maßstab. Verfahrensgemäß wird das zu verkapselnde Material in einer in einem Grundstoff gelösten oder suspensierte Form aus einem Vorratsbehälter in einen Reaktor befördert, wo daraus Tropfen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

## Verfahren und Anlage zur Herstellung von Mikromembrankapseln

---

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und auf eine Anlage zur Herstellung von Mikromembrankapseln im großtechnischen Maßstab, für den Einsatz in der Lebensmitteltechnik, der Biotechnologie, der chemischen und/oder pharmazeutischen Industrie sowie der Medizin. 5 Derartige Kapseln bestehen aus einem vorzugsweise kugelförmigen Kern, der den immobilisierten Stoff oder lebende Zellen oder Mikroorganismen enthält und der von einer Hülle umgeben sein kann, die diesen Kern vollständig 10 umschließt.

In der technologischen Praxis aber auch in der Medizin ist es häufig erforderlich Stoffe aber auch lebende Zellen zu immobilisieren. Auf diese Weise kann deren Handhabbarkeit 15 verbessert werden was zu einer deutliche Kostenreduktion führt. Manchmal ist es aber auch der einzige Weg, gewisse Wirkstoffe oder lebende Zellen einsetzen zu können. Eine bekannte Methode hierfür ist die Mikroverkapselung.

20 Um Zellen, Enzyme oder auch andere Substanzen verkapseln zu können werden sie einer flüssigen, zumeist wasserlöslichen Grundsubstanz beigemischt, die dann durch geeignete Vorrichtungen vertropft wird. Die gebildeten Tropfen werden ausgehärtet und schließen den in ihnen gelösten oder 25 suspendierten Stoff oder die Zellen mit ein. Dies kann entweder durch ein Vernetzen in einem Fällbad oder durch Änderung physikalischer Parameter wie z.B. Temperatur erfolgen. Die so gebildeten Kugelchen deren Durchmesser in einem Bereich von einigen Mikrometern bis einigen Millimetern 30 liegt, können anschließend beschichtet werden.

In der Fachliteratur wurden Verfahren beschrieben, die in Kügelchen immobilisierte Mikroorganismen wie z.B. Hefen einsetzen. So beschreibt z.B. G.Troost et.al. (G.Troost et. al. Sekt, Schaumwein, Perlwein, Stuttgart 1995) in Alginat-Kugeln immobilisierte Hefe zur Flaschengärung bei der Schaumweinherstellung. Hierdurch kann das zeitaufwendige, manuelle Abrütteln des Hefedepots durch das rasche Absinken der Kügelchen in der Sektflasche ersetzt werden. Nachteilig bei diesen Immobilisaten ist allerdings die Tatsache, daß ein Auswachsen der Hefen aus den Kügelchen nicht immer verhindert werden kann.

In der deutschen Offenlegungsschrift DE 3836894 A1 wird ein Verfahren sowie eine Vorrichtung beschreiben, das bzw. die zur Herstellung derartiger Alginat-Kügelchen verwendet werden kann. Hier wird aus den zu immobilisierenden Mikroorganismen und dem Alginat-Grundstoff eine Suspension gebildet, die anschließend in ein Fällbad eingetropft wird. Dies geschieht über Kapillaren, die in Schwingung versetzt werden. Obwohl das hier dargestellte Verfahren auch zur Herstellung größerer Mengen Kapseln verwendet werden kann, sind sie erhaltenen Immobilisate durch das Fehlen einer zusätzlichen Kapselmembran nicht dazu geeignet chemische Substanzen einzuschließen. Auch kann ein Auswachsen der Zellen aus den Kapseln nicht verhindert werden.

Die PCT Anmeldung PCT/CH96/00097 beschreibt ein ähnliches Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln, das im Unterschied zum o.g. Herstellungsprozess eine Zubereitung der Kügelchen unter sterilen Bedingungen ermöglicht, also hauptsächlich Kapseln für den medizinischen Bereich liefert. Die Immobilisate, die man mit der hier beschriebenen Vorrichtung erhält, weisen jedoch die gleichen Mängel auf, wie die bei dem obigen Verfahren. Auch hier kann ein

Auswachsen der Zellen nicht gewährleistet werden und chemische Verbindungen wie z.B. Proteine (Enzyme) können nicht in der Kapseln gehalten werden.

5 F. Lim und A. Sun beschreiben in „Science; Band 210, Seiten 908-910; Jahrgang 1980 eine Kapsel mit einer semipermeablen Membran zur Immobilisierung von lebenden Zellen bei der der Kapselkern aus einer einzigen Schicht eines Ply-1-Lysin / Alginatkomplexes umgeben ist. Bei diesen Kapseln wird eine 10 Austreten der Zellen aus dem Kapselkern verhindert. Diese Membrankapsel eignet sich wegen ihrer relativ geringen mechanischen Stabilität nicht zum Einsatz in technischen Prozessen. Auch können darin keine Moleküle von der Größe eines Enzyms oder kleiner eingeschlossen werden, da die 15 Membran dafür durchlässig ist.

In der Patentschrift P 43 12 970.6 wird eine Membrankapsel beschrieben, die zur Immobilisierung von Enzymen und Proteinen, aber auch lebenden Zellen geeignet ist. Hier ist 20 der Kern, der das Immobilisat enthält mit einer mehrlagigen Hülle umgeben, wobei jede dieser Lagen der gesamten Hülle eine gewisse Eigenschaft verleiht. Über die vorteilhafte Wahl der Hüllepolymere kann die Durchlässigkeit der Membran so verringert werden, dass auch Enzyme in der Kapsel bleiben, 25 währen die viel kleineren Substrate und Produkte die Membran passieren können. Diese Kapseln können aber bislang nur im Labormaßstab, also in kleinen Mengen hergestellt werden.

Ausgehend vom bekannten Stand der Technik liegt der Erfindung 30 die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren sowie eine dazugehörige Anlage zu schaffen, daß bzw. die es erstmals ermöglicht, Mikro-Membran-Kapseln in großen Mengen, also großtechnisch herzustellen.

Die Lösung der Augabe der Erfindung erfolgt mit einem Verfahren nach Patentanspruch 1 sowie einer Anlage gemäß Patentanspruch 26.

5 Der erfindungsgemäße Herstellungsprozeß gliedert sich demnach in zwei Abschnitte, nämlich der Formgebung und der Beschichtung.

Während der Formgebung wird das zu verkapselnde Material in 10 einer Grundstofflösung, vorzugsweise Natriumalginat suspendiert oder gelöst. Diese Grundstoffsuspension oder -lösung wird danach in dann über eine geeignete Vorrichtung in einem Beschichtungsreaktor befördert. Dies kann entweder durch Druckluft erfolgen, es können aber auch Pumpen, 15 Förderschnecken usw. verwendet werden. Aus dieser Suspension oder Lösung werden dann durch Eintropfen in ein Fällbad Kugelchen geformt. Dies kann entweder durch Komplexieren mit einer mehrwertigen Salzlösung wie im Falle des Alginats erfolgen, oder durch die Änderung physikalischer Parameter 20 wie z.B. Temperatur. Beim Eintauchen ins Fällbad wird der Flüssigkeitstropfen somit zum Gel und schließt das zu verkapselnde Material ein.

Zum Vertropfen der Flüssigkeit können je nach gewünschter 25 Größe, Produktivität und Größenverteilung mehrere Verfahren eingesetzt werden. So könne z.B. Kapillaren verwendet werden, bei denen der Tropfen über einen Luftstrom abgerissen wird, wie bei F. Lim und A. Sun in Science; Band 210, Seiten 908- 910, Jahrgang 1980 beschrieben. Man erhält so Kapselgrößen 30 zwischen ca. 200 µm und ca. 2 mm mit einer sehr engen Größenverteilung. Um eine ausreichende Produktivität zu sichern sind mehrere Düsen auf einer in der Reaktor eingearbeiteten Düsenplatte angeordnet.

Ein weiteres nutzbares Verfahren zur Tropfenerzeugung ist jenes, das in der Patentanmeldung DE 3836894 beschrieben wird. Hier werden mehrere Kapillaren in Schwingung versetzt, was zu einem Zerteilen der Flüssigkeitsstrahlen in 5 Einzeltropfen führt. Derartige Düsenplatten können in den Reaktor eingebracht werden. Die erhaltene Kapseln haben auch hier Durchmesser zwischen ca. 200 µm und ca. 2 mm, wobei die Produktivität deutlich höher als bei den o.g. Düsen ist, jedoch bei einer viel breiteren Größenverteilung.

10

Sehr kleine Partikel, im Bereich von ca. 20 µm bis ca. 200 µm erhält man, durch Abschleudern auf einem Drehteller. Hier muß jedoch bei der Ausgestaltung des Reaktors der Flugkegel der Tropfen berücksichtigt werden, damit diese ins Fällbad 15 gelangen und nicht an den Wänden hängen bleiben.

Die Beschichtung der so entstandene Gelpartikel erfolgt durch deren Eintauchen in die jeweiligen Beschichtungslösungen. Dies sind verdünnte wässrige Lösungen von Polymeren mit 20 anionischen bzw. kationischen Gruppen wie z.B. Chitosan, Polyvinylpyrrolydon, Polyethylenimin, Carbocymethylcellulose, Alginat, Polyacrylsäure usw. die auf der Kapseloberfläche sogenannte Polyelektrolytkomplex-Schichten bilden. Durch wiederholtes Eintauchen der Partikel in diese Lösungen 25 werden, mehrere Lagen der Kapselhülle gebildet. Um während der Beschichtung ein Verkleben der Kügelchen zu verhindern und somit eine optimale Membranausbildung zu gewährleisten, müssen diese in Schweben gehalten werden. Dies kann erfindungsgemäß durch Rühren mit speziellen Rührwerken, 30 sogenannten Visco-Jet Rührern erfolgen, man kann aber auch die Beschichtungsreagenze in tangential, mit hoher Geschwindigkeit in den Reaktor einleiten, so daß ähnlich einem Hydrozyklon eine Bewegung der Flüssigkeit erreicht wird, die die Kapseln verwirbelt. Zusätzlich kann

zwischendurch mit einem geeigneten Detergenz gewaschen werden. Die erforderlichen Beschichtungs- bzw. Waschlösungen befinden sich in Vorratstanks und können entweder gebrauchsfertig oder als Konzentrat vorliegen.

5

Der Herstellungsprozeß läuft bei ca. 25° C und atmosphärischen Druck ab. Trotzdem kann eine Temperiermöglichkeit für die Reaktoren vorgesehen werden um bei Bedarf die Flüssigkeiten bis auf ca. 65° C erwärmen, bzw. 10 sie bis auf ca. 5° C abkühlen zu können.

Die Fig. 1a; 1b; 2a; 2b; 3a; und 3c zeigen mehrere Ausführungsbeispiele des Verfahrens sowie der dazugehörenden Anlagen zur großtechnischen Herstellung von Membran-Kapseln.

15

Bei den in den Fig. 1a und 1b dargestellten Anlagen, liegen alle Lösungen in den Vorratsbehältern gebrauchsfertig also in verdünnter Form vor. Es wird in zwei getrennten Reaktoren, einer für die Formgebung und einer für die Beschichtung gearbeitet.

Bei den Anlagen der Fig. 2a und 2b., die ebenfalls zwei Reaktoren haben, wird nur das Fällreagenz in verdünnter Form gelagert, während die Beschichtungsreagenzien als 25 Konzentrate, die nachträglich verdünnt werden vorliegen.

Fig. 3a und 3b zeigen Varianten einer Anlage, die nur mit einem Reaktor arbeitet und bei der wie in Fig. 3b dargestellt, sämtliche im Prozeß eingesetzten Reagenzien 30 vorerst als Konzentrate vorliegen können.

Natürlich sind auch weitere Varianten denkbar, die aus Kombinationen der in den Abbildungen dargestellten Anlagenschemen bestehen.

Die Ausführungen mit zwei Reaktoren zeichnen sich durch eine höhere Produktivität aus, da die Beschichtung der Kügelchen durchgeführt werden kann, während die Vertropfung der 5 Flüssigkeit, also die Formgebung weiterläuft.

Die Varianten mit einem Reaktor haben demzufolge eine geringere Produktivität, sind jedoch einfacher und vom apparativen Aufwand her günstiger auszuführen.

10

Bei allen beschriebenen Ausführungen wird erst einmal eine Suspension aus zu verkapselndem Material und Grundstofflösung zubereitet und in das Druckgefäß GS eingefüllt. Durch Öffnen von des Ventils RV wird das Gefäß mit Druck (ca. 8-10 bar) 15 beaufschlagt, wodurch die Suspension über das geöffnete Ventil V in den entsprechenden Reaktor gepreßt wird Dies kann je nach Anlage FR oder R sein. Durch ein zusätzliches Ventil BV, das in einigen erfindungsgemäßen Ausführungen eingezeichnet ist, kann das Gefäß GS zusätzlich belüftet 20 werden. Der Transport der Flüssigkeit mittels Druckluft ist erforderlich, damit keine Schädigung des zu verkapselnden Materials auftritt. Es können aber auch andere schonende Systeme wie geeignete Pumpen oder Förderschnecken verwendet werden.

25

In dem entsprechenden Reaktor (FR oder R) wird die Suspension über eine geeignete Vorrichtung in Einzeltropfen zerlegt. Durch das Fällreagenz in das die Tropfen dabei fallen, gelieren sie zu Gelpartikeln. Die Größe der 30 entstehenden Partikel hängt von eingesetzten Vertropfungsverfahren ab. Der Volumenstrom der Grundstoffssuspension wird über RV geregelt.

Das Fällreagenz kann je nach Ausführungsvariante auf unterschiedliche Weise aus dem Vorratsgefäß FB in den Reaktor FR oder R gelangen. Da das Einleiten der Flüssigkeit in allen Fällen tangential erfolgt, werden die Gelpartikel verwirbelt, 5 so daß ein zusätzliches Rühren entfallen kann. Das Absaugrohr muss mit einem Filter versehen sein, so dass keine Kapseln mit angesaugt werden. Mittels des Wärmetauschers WT1 bzw. WT kann eine Temperierung der Lösungen erfolgen.

10 In der in Fig. 1a dargestellten Ausführung wird das Fällreagenz durch Öffnen des Ventils V17, V19, und V22 und durch Pumpen über die Pumpe P1 in den Formgebungsreaktor FR befördert. Nach Erreichen eines entsprechenden Füllstandes in FR wird V17 und V19 geschlossen und V20 geöffnet, wodurch die 15 Lösung im Kreis zirkuliert. Nachdem die gebildeten Gelpartikel einige Minuten Aushärtezeit im Fällbad verbracht haben, wird die Lösung durch Schließen von V22 und Öffnen von V21 und V18 nach FB zurück gepumpt. Anschließend werden die Kügelchen durch Schließen von V18 und V21 und durch Öffnen 20 von V15, V19 und V22 mit DI-Wasser gewaschen das ähnlich dem Fällreagenz durch eine analoge Ventilstellung erst einmal im Kreis geführt und dann durch Schließen von V22 und Öffnen von V21 und V16 zum Teil wider abgepumpt wird. Die gebildeten Gelpartikel werden anschließend als wässrige Suspension durch 25 Öffnen des Kugelhahns KH1 durch die Schwerkraft in den Beschichtungsreaktor BR befördert.

In der in Fig. 2a dargestellten erfindungsgemäßen Ausführung geschieht dieser Verfahrensschritt analog zu dem in 1a, 30 jedoch wurden hier die 2-Wege-Ventile V19 und V20 bzw. V21 und V22 aus 1a durch entsprechend angeordnete 3-Wege-Ventile V15 bzw. V12 ersetzt. V17 und V18 bzw. V15 und V16 aus 1a entsprechen hier die Ventile V13 und V14 bzw. V8 und V11.

Ebenfalls analog zu der in Variante 1a dargestellten Anlage verläuft erfindungsgemäß dieser erste Verfahrensschritt bei der in **Fig. 3a** dargestellten Ausführung. V15 und V16; V17 und V18; V19 und V20; V21 und V22 aus der in 1a dargestellten 5 Anlage entsprechen hier die Ventilpaare V1 und V2; V15 und V16; V17 und V18; V19 und V20. Da die Variante in Fig. 3a mit einem einzigen Reaktionsgefäß R arbeitet entfällt hier das Ausspülen der Kapseln in den Beschichtungsreaktor. Das Waschwasser wird hier nach Beendigung der Aushärtung der 10 gebildeten Gelkugeln komplett abgepumpt, da die Beschichtung im gleichen Gefäß durchgeführt wird.

Bei den in den **Fig. 1b** und **Fig. 2b** dargestellten Varianten kann dank des Vorhandenseins zweier Pumpen (P1 und P2) das 15 Fällreagenz bei entsprechender Stellung der Ventile V13 und V14 in Fig. 1b bzw. V10 und V11 in Fig. 2b, während des gesamten ersten Verfahrensschrittes immer neu aus dem Vorratsbehälter FB zum Reaktor FR hin und auch wieder nach FB zurückgepumpt werden. Da auf diese Weise das Fällbad in FR 20 dauernd erneuert wird, bleibt während dieses gesamten ersten Verfahrensschrittes die Wirkstoffkonzentration im Fällbad nahezu konstant. Nach einigen Minuten Aushärtezeit werden auch bei den hier dargestellten Varianten die Kugelchen durch Umlegen der Ventile V13 und V14 (Fig. 1b) bzw. V10 und V11 25 (Fig. 2b) mit DI-Wasser gewaschen wobei das Reaktionsgefäß dank der beiden Pumpen P1 und P2 mit immer neuem Wasser versorgt werden kann und nicht im Kreis geführt werden muß wie bei den in Fig. 1a, 2a und 3a dargestellten Varianten.

30 Die in **Fig. 3b** dargestellte Ausführungsvariante arbeitet nicht mit gebrauchsfertigen Lösungen sondern mit Konzentraten, die erst verdünnt werden müssen. Zu diesem Zweck wird vor dem Beginn des Eintropfens über das Ventil V8, den Filter F und das Ventil V10 mittels der Pumpe P über die

Mischkammer MK und den Wärmetauscher WT DI-Wasser in das Reaktionsgefäß R geleitet. Bei entsprechendem Füllstand wird V8 geschlossen und V9 geöffnet, so daß das Wasser im Kreis zirkuliert. Danach wird über V4 aus FB die der gewünschten 5 Endkonzentration entsprechende Menge an Konzentrat zudosiert. Danach wird aus GS die Suspension im Reaktionsgefäß R vertropft. Wie schon bei der in Fig. 3a dargestellten Ausführung beschrieben, verbleiben die Kugelchen auch hier nach ihrer Aushärtung im Reaktor R.

10

Nachdem die Kugelchen ausgehärtet sind, erfolgt der zweite Verfahrensschritt, die Beschichtung. Bei allen erfindungsgemäßen Ausführungen geschieht dies durch Umspülen der Kapseln abwechselnd mit einer kationischen und einer 15 anionischen, verdünnten Polymerlösung. Dazwischen sind Waschschritte vorgesehen. Die Partikel werden jeweils einige Minuten den Lösungen ausgesetzt, die wieder in die Vorratsbehälter zurückgepumpt werden kann. Wichtig ist daß die Kapseln während des gesamten Vorgang in einer Art Fließbett, 20 also in Schweben gehalten werden, so daß sich die Membran rundherum ausbilden kann. Dies kann mittels spezieller Rührwerke geschehen, oder wie in den vorliegenden Ausführungen eingezeichnet, durch tangentiales Einleiten der Lösungen mit relativ hoher Geschwindigkeit, die an der 25 Rohraustrittsöffnung mehrere Meter pro Sekunde betragen soll. Über die entsprechenden Wärmetauscher WT2 bzw. WT können die Flüssigkeiten temperiert werden. Nach beendeter Beschichtung werden die fertigen Membrankapseln gewaschen und aus dem Reaktionsgefäß ausgespült. Anschließend kann ein 30 Trocknungsschritt erfolgen wodurch den Kapseln das Wasser entzogen wird. Das gewählte Trocknungsverfahren wird maßgeblich vom in den Kapseln eingeschlossenen Material bestimmt.

In der in Fig. 1a dargestellten Ausführung wird das erste Beschichtungsreagenz, das Polykation 1 durch Öffnen des Ventils V3, V23, und V26 und durch pumpen über die Pumpe P2 aus dem Vorratsgefäß PK1 in den Beschichtungsreaktor BR befördert. Nach Erreichen eines entsprechenden Füllstandes in BR wird V3 und V23 geschlossen und V24 geöffnet, wodurch die Lösung im Kreis zirkuliert. Nachdem die gebildeten Gelpartikel einige Minuten im Beschichtungsbad verbracht haben, wird die Lösung durch Schließen von V26 und Öffnen von V25 und V4 nach PK1 zurück gepumpt. Anschließend werden die Kugelchen durch Schließen von V4, V24 und V25 und durch Öffnen von V1, V23 und V26 mit DI-Wasser gewaschen, das ähnlich dem Fällreagenz durch eine analoge Ventilstellung erst einmal im Kreis geführt und dann durch Schließen von V1, V23 und V26 und Öffnen von V2, V24 und V26 wieder abgepumpt wird. Durch Schalten der entsprechenden Ventile wird danach in einem analogen Kreislauf der Reaktor BR mit der Detergenzlösung aus dem Vorratstank E gespült, und danach mit dem ersten Polyanion aus dem Behälter PA1, wonach 2-3 Waschschritte folgen. Anschließend wird der Reaktor aus dem Gefäß PK2 mit der zweiten polykationischen Lösung versorgt, die dann auch wieder da hin zurück gepumpt wird. Dieser Prozeßablauf wird so lange in gleicher Weise mit den entsprechenden Reagenzien aus den Vorratsbehältern PA2 (zweites Polyanion) bzw. PA3 (drittes Polyanion) wiederholt bis die gewünschte Membran aufgebaut ist. Danach werden die Membrankapseln durch Öffnen des Kugelhahns KH2 aus dem Reaktor gespült.

In der in Fig. 3a dargestellten erfindungsgemäßen Ausführung geschieht dieser Verfahrensschritt analog zu dem in 1a, jedoch wird hier die Beschichtung im gleichen Gefäß R wie die Formgebung durchgeführt. In 3a entspricht V17 und V18, V23 und V24 aus 1a, bzw. V19 und V20, V25 und V26 aus Fig. 1a.

Nach beendeter Beschichtung werden die fertigen Kapseln durch Öffnen des Kugelhahns KH aus dem Reaktor gespült.

Bei den in der **Fig. 1b.** dargestellten Variante können dank 5 des Vorhandenseins zweier Pumpen (P3 und P4) die Beschichtungsreagenzien bei entsprechender Stellung der Ventile während des gesamten Verfahrensschrittes immer neu aus den Vorratsbehältern zum Reaktor BR hin und auch wieder zurück gepumpt werden. Da auf diese Weise die 10 Beschichtungsbäder in BR dauernd erneuert werden, bleiben während dieses gesamten Verfahrensschrittes die Wirkstoffkonzentrationen im Reaktor nahezu konstant. Um den Reaktor BR beispielsweise mit dem kationischen Reagenz PK1 zu 15 versorgen wird das Ventil V1 und V2 geöffnet und V15, 17 und V16 entsprechend umgestellt. Die Pumpe P4 schiebt die Flüssigkeit in den Reaktor P3 führt sie wieder in Vorratstank zurück. Der Flüssigkeitsstand in BR wird über die entsprechende Steuerung der beiden Pumpen eingestellt. Durch 20 das Öffnen und Schließen der jeweiligen Ventile in der entsprechenden Reihenfolge wird auch hier der Beschichtungsreaktor mit den Beschichtungsreagenzien aus E (Detergenz), PA1 (Polyanion 1), PK2 (Polykation 2) usw. versorgt. Durch Öffnen von KH2 werden nach beendeter Beschichtung die Kapseln ausgespült.

25

Die in **Fig. 2a** und **Fig. 2b** dargestellte Ausführungsvarianten arbeiten nicht mit gebrauchsfertigen Lösungen sondern mit Konzentraten, die erst verdünnt werden müssen. Zu diesem Zweck wird vor dem Beginn des ersten Beschichtungsvorganges 30 über das Ventil V7, den Filter F und das Ventil V10 (Fig. 2a) bzw. V9 (Fig. 2b) mittels der Pumpe P2 (Fig. 2a) bzw. P3 (Fig. 2b) über die Mischkammer MK und den Wärmetauscher WT2 DI-Wasser in das Reaktionsgefäß R geleitet. Bei entsprechendem Füllstand wird V7 geschlossen und V9 (Fig. 2a)

bzw. V8 (Fig. 2b) geöffnet, so daß das Wasser im Kreis zirkuliert. Danach wird über V1 aus PK1 die der gewünschten Endkonzentration entsprechende Menge an Polykation 1 - Konzentrat zudosiert und die Lösung im Kreis geführt. Nach 5 Ablauf der Verweilzeit in der ersten Beschichtungslösung wird V9 (Fig. 2a) bzw. V8 (Fig. 2b) geöffnet und V10 (Fig. 2a) bzw. V9 (Fig. 2b) umgestellt, und die Lösung verworfen. Danach wird der Reaktor BR wieder mit Wasser über V7 befüllt und das Detergenz aus dem Gefäß E und anschließend verworfen. 10 In gleicher Weise erfolgt das Umspülen der Kugelchen mit den anderen Beschichtungslösungen wobei die Konzentrate aus PA1 (Polyanion 1), PK2 (Polykation 2) usw. zudosiert werden. Durch Öffnen von KH2 werden nach beendeter Beschichtung die Kapseln ausgespült.

15 In der in **Fig. 3b** dargestellten erfindungsgemäßen Variante läuft der Beschichtungsvorgang analog zu dem in den Fig. 2a und 2b angeführten Ausführungen ab. Der Unterschied besteht darin, daß hier im gleichen Gefäß R beschichtet wird in dem 20 vorher die Vertropfung (Formgebung) der Suspension stattgefunden hat. V4, V5, V6, V7 aus Fig. 2a entsprechen hier die Ventile V5, V6, V7, V8.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mikromembrankapseln zur Immobilisierung von chemischen Wirkstoffen, Proteinen, lebenden Zellen und/oder Mikroorganismen im großtechnischen Maßstab, dadurch gekennzeichnet, dass das zu verkapselnde Material in einer in einem Grundstoff gelösten oder suspendierten Form aus einem Vorratsbehälter in einen Reaktor befördert wird, wo daraus Tropfen erzeugt und durch deren Fällung Kugeln gebildet werden, die das Material einschließen und die ihrerseits anschließend im gleichen und/oder einem weiteren Gefäß durch wiederholtes Umspülen beschichtet werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1  
gekennzeichnet durch,  
mehrere oder alle der folgenden Schritte, die auch  
mehrmals wiederholt werden können:

- Lösen oder Suspendieren des zu verkapselnden Materials in einem Grundstoff
- Vertropfen dieser Grundstoff-Suspension oder Lösung
- Fällen der Tropfen
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kugelchen in einer Waschflüssigkeit
- Umspülen der Kugelchen mit einer polykationischen Polymerlösung und Ausbilden einer kationischen Ladung auf der Kugeloberfläche

- Waschen der Kugelchen mit einer Waschflüssigkeit
- Waschen der Kugelchen mit einer Detergenzlösung
- 5 - Umspülen der Kugelchen mit einer polyanionischen Polymerlösung und Ausbilden einer anionischen Ladung auf der Kugeloberfläche
- Spülen und Suspendieren der durch Fällung entstandenen Kugelchen in einer Waschflüssigkeit
- 10 - Trocknen der Kugelchen

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2,  
15 dadurch gekennzeichnet,  
dass der Grundstoff ein löslicher Naturstoff oder  
Kunststoff ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3,  
20 dadurch gekennzeichnet,  
dass der Grundstoff eine Keramik oder ein Wachs ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
25 dadurch gekennzeichnet,  
dass der Grundstoff durch ein mechanisches Hilfsmittel,  
vorzugsweise eine Förderschnecke oder eine Pumpe in eine  
Vorrichtung zur Tropfenerzeugung befördert wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
30 dadurch gekennzeichnet,  
dass der Grundstoff pneumatisch in eine Vorrichtung zur  
Tropfenerzeugung befördert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zur Tropfenbildung Teil eines Reaktionsgefäßes ist

5

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass aus dem Grundstoff durch Vibration, durch einen Luftstrom, durch eine Rotationsbewegung

10 (Zentrifugalkräfte) und/oder durch Emulgieren Tropfen gebildet werden.

11

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,

15 dass die gebildeten Tropfen chemisch, z.B. durch den Einfluss von Salzen gefällt werden.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,

20 dass die gebildeten Tropfen physikalisch, z.B. durch Temperaturänderung gefällt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet,

25 dass die gefällten Tropfen das zu immobilisierende Material enthalten.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet,

30 dass die gefällten Tropfen in dem Fällbad in Schwebé gehalten werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet,

dass die gefällten Tropfen in dem Fällbad durch Rühren in Schwebé gehalten werden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
5 dadurch gekennzeichnet,  
dass die gefällten Tropfen in dem Fällbad durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebé gehalten werden.
- 10 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die gefällten Tropfen durch Umspülen mit geeigneten Polymerlösungen beschichtet werden.
- 15 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die gefällten Tropfen während des Beschichtens in Schwebé gehalten werden
- 20 17. Verfahren nach Anspruch 16,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die gefällten Tropfen während des Beschichtens durch Rühren in Schwebé gehalten werden.
- 25 18. Verfahren nach Anspruch 16,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die gefällten Tropfen während des Beschichtens durch die Fließgeschwindigkeit des umgebenden Mediums in Schwebé gehalten werden.
- 30 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die beschichteten Kugelchen eine Hülle aufweisen,

die den Kern und somit das verkapselte Material vollständig umschließt.

20. Verfahren nach Anspruch 19,

5 dadurch gekennzeichnet,  
dass die Hülle der beschichteten Kugelchen aus einer oder mehreren radial angeordneten Schichten besteht.

21. Verfahren nach Anspruch 20,

10 dadurch gekennzeichnet,  
dass Schichten der Hülle Bereiche unterschiedlicher Dichte sein können.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21,

15 dadurch gekennzeichnet,  
dass die beschichteten Kugelchen ungetrocknet, also feucht gelagert und verwendet werden.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21,

20 dadurch gekennzeichnet,  
dass die beschichteten Kugelchen gefriergetrocknet werden.

24. Verfahren nach Anspruch 1 bis 21,

25 dadurch gekennzeichnet,  
dass die beschichteten Kugelchen luftgetrocknet werden.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24,

30 dadurch gekennzeichnet,  
dass die zum Fällen und/oder Beschichten eingesetzten Lösungen entweder als Konzentrate oder gebrauchsfertig, in verdünnter Form verwendet werden.

26. Anlage zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorangegangenen Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass sie mindestens folgende Hauptkomponenten aufweist:

5

- Vorratsbehälter für den Grundstoff und das zu immobilisierende Material (GS)
- Vorratsbehälter für das Fällbad (FB)
- Vorratsbehälter für eine Waschlösung vorzugsweise Detergenz (E)
- Vorratsbehälter für die Beschichtungspolymeren (PK1, PK2, PA1, PA2, PA3)
- Reaktionsgefäß für die Vertropfung und Fällung der Grundstofflösung  
oder -suspension (FR, R)
- Reaktionsgefäß für die Beschichtung der gefällten Kügelchen (BR, R)
- Vorrichtung zum Trocknen der beschichteten Kügelchen
- Wärmetauscher zum Temperieren der Reaktionsgefäße (WT1, WT2, WT)
- Pumpen (P1, P2, P) und Ventile (V1, V2, ...) zum Befüllen und Entleeren der Reaktionsgefäße, sowie Kugelhähne (KH1, KH2, KH) und eine Mischkammer (MK).

20

27. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 1a angeordnet und/oder miteinander verbunden sind.

25

28. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 1b angeordnet und/oder miteinander verbunden sind.

30

29. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 2a angeordnet und/oder  
5 miteinander verbunden sind.

30. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 2b angeordnet und/oder  
10 miteinander verbunden sind.

31. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 3a angeordnet und/oder  
15 miteinander verbunden sind.

32. Anlage nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass ihre Komponenten gemäß Fig. 3b angeordnet und/oder  
20 miteinander verbunden sind.

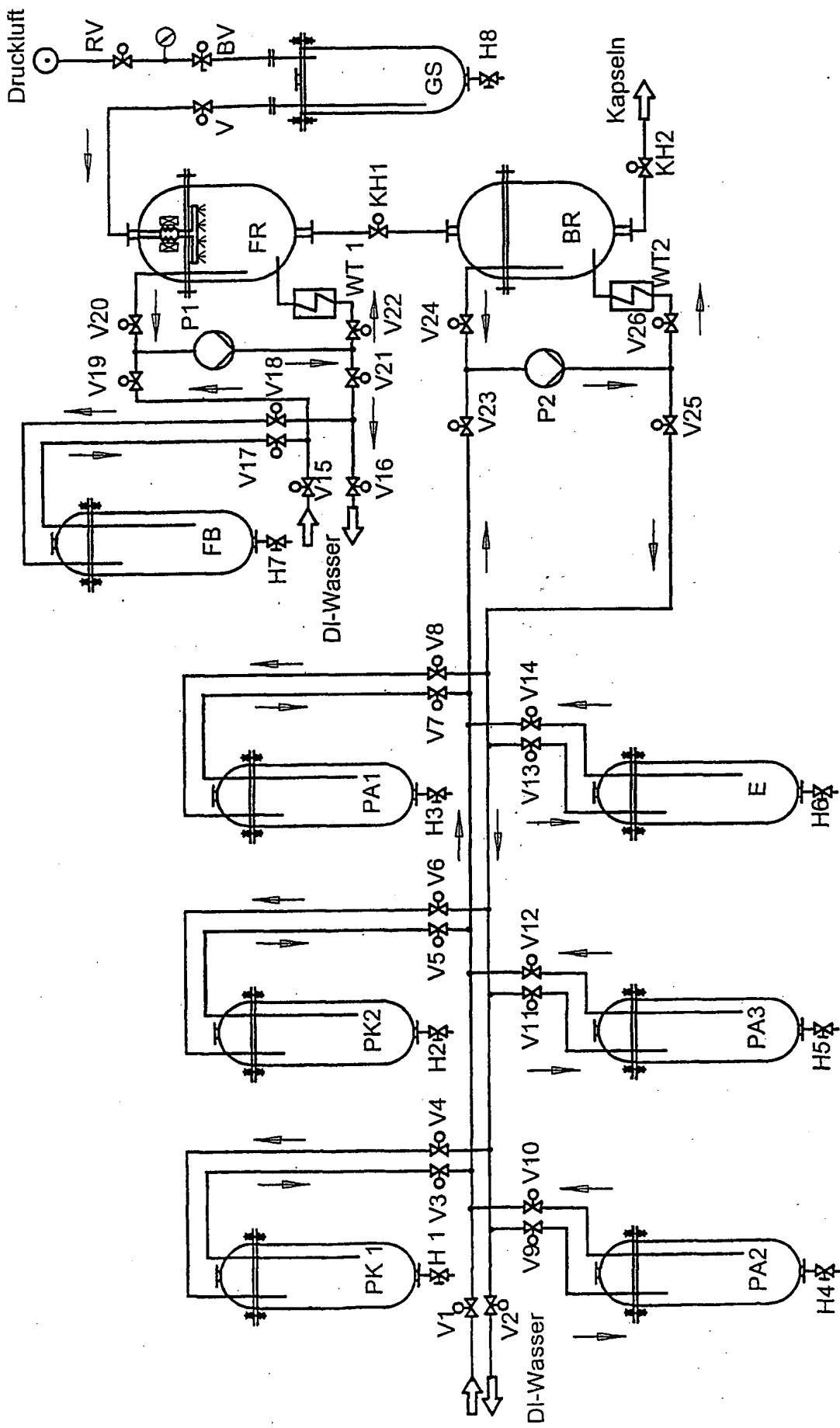
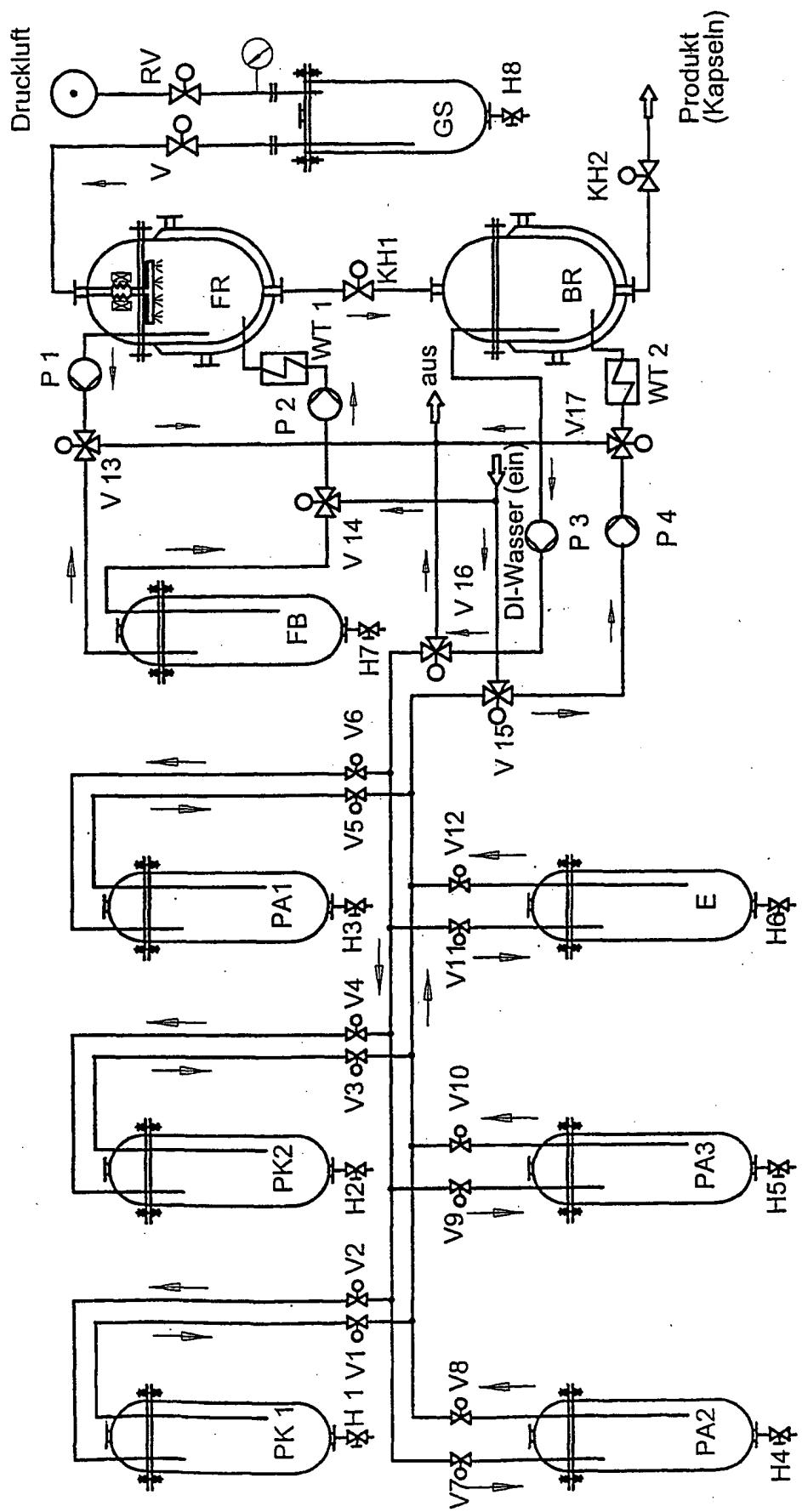


Fig. 1a



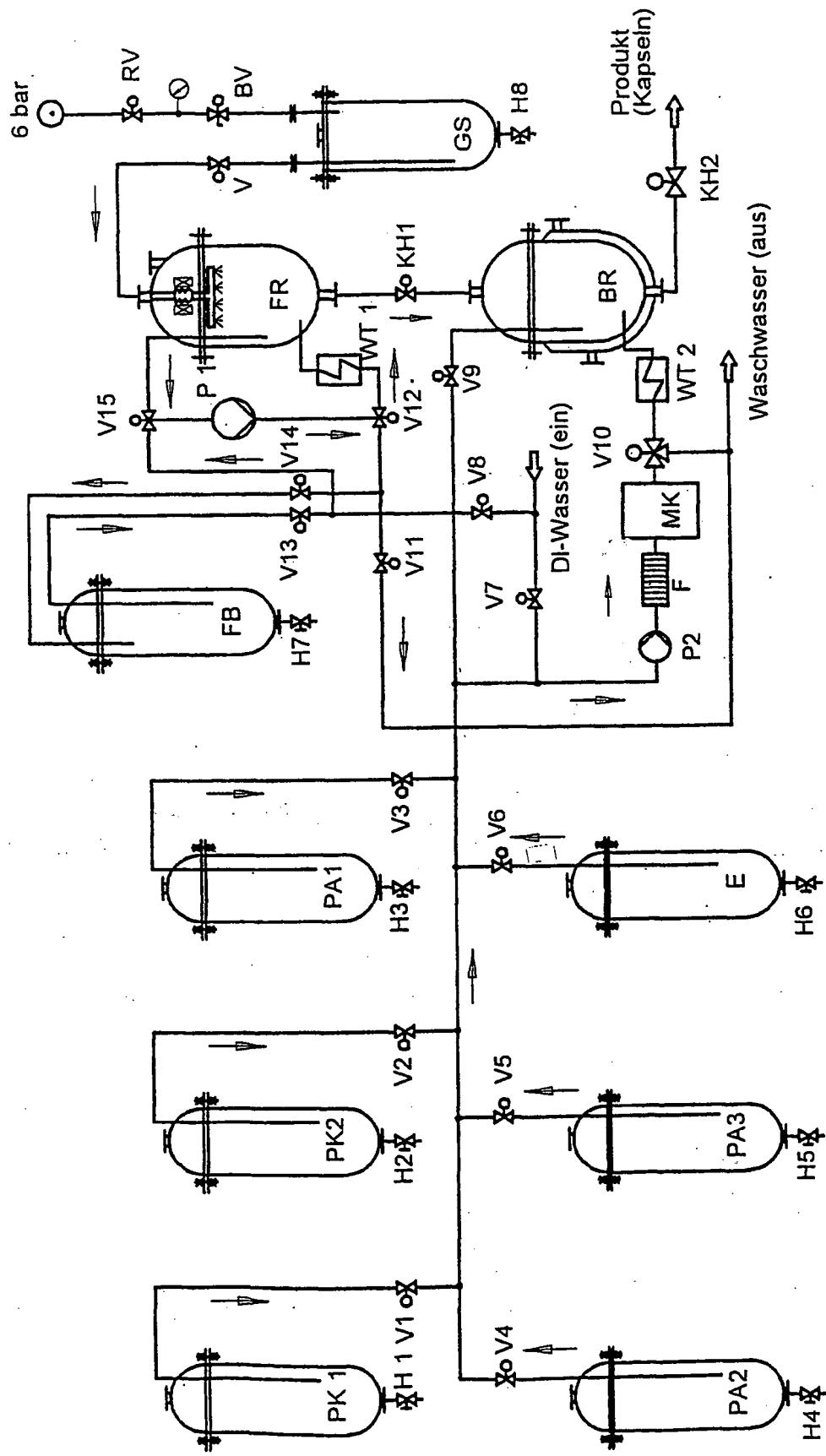


Fig. 2a

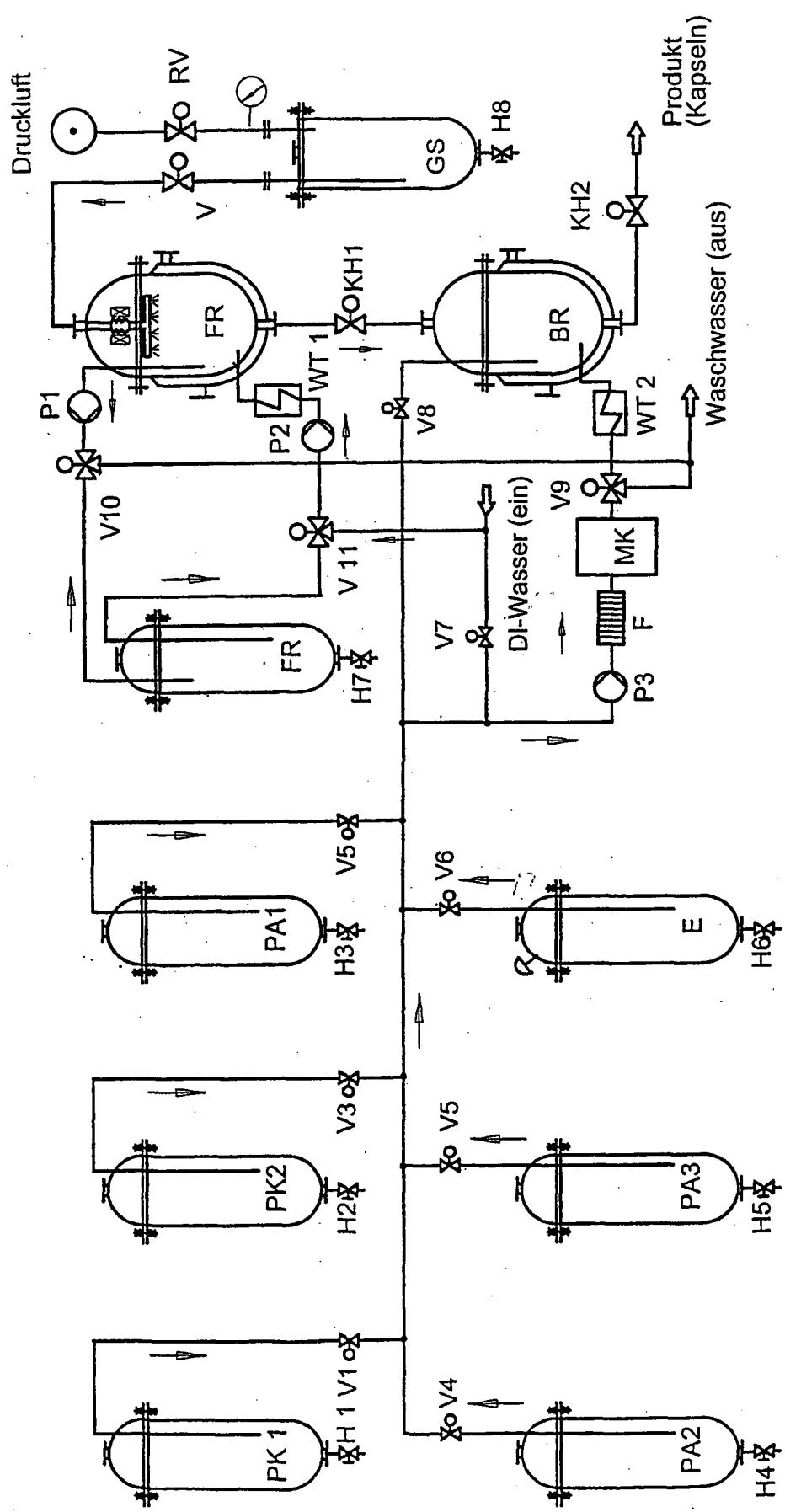


Fig. 2b

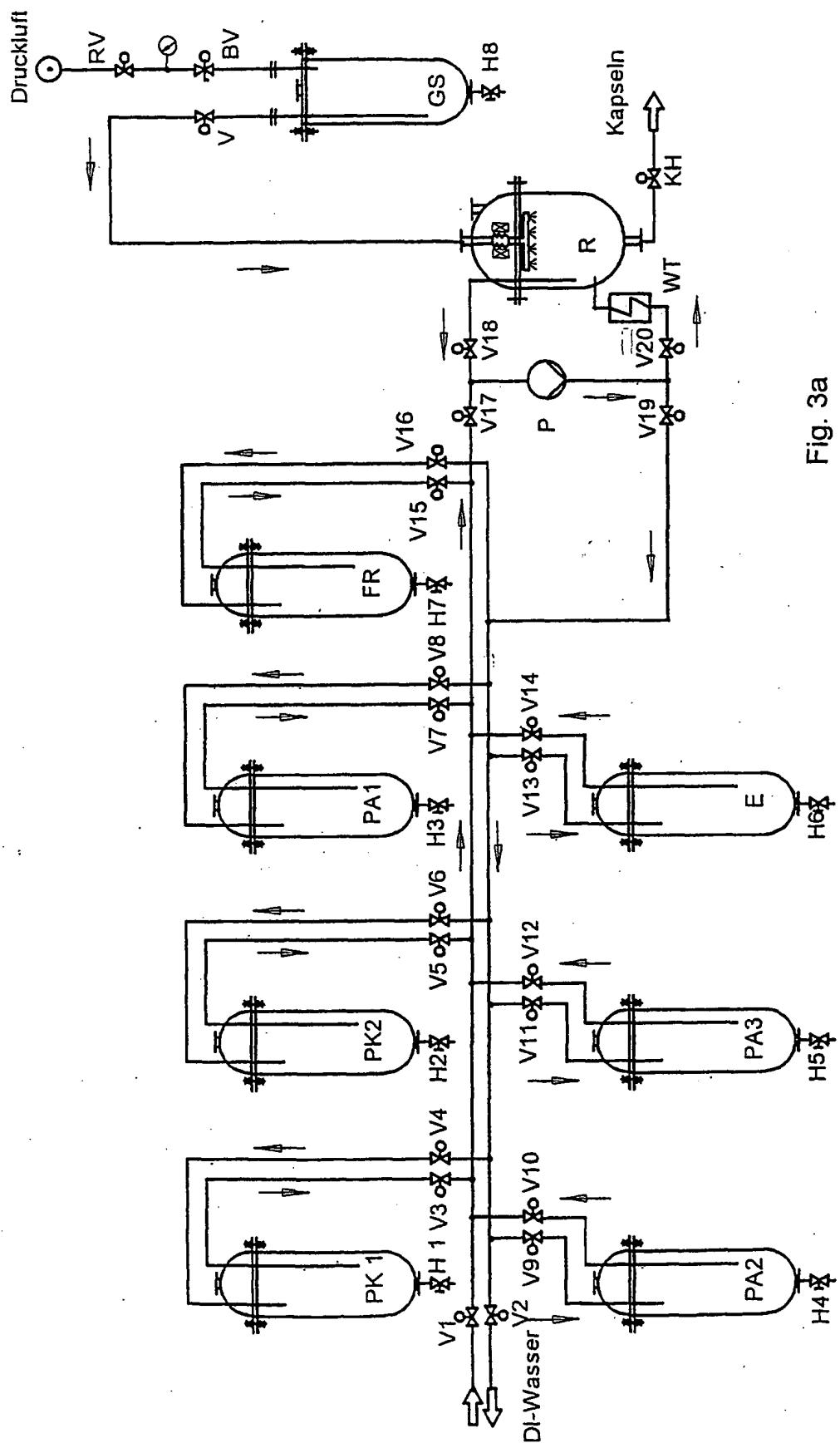


Fig. 3a

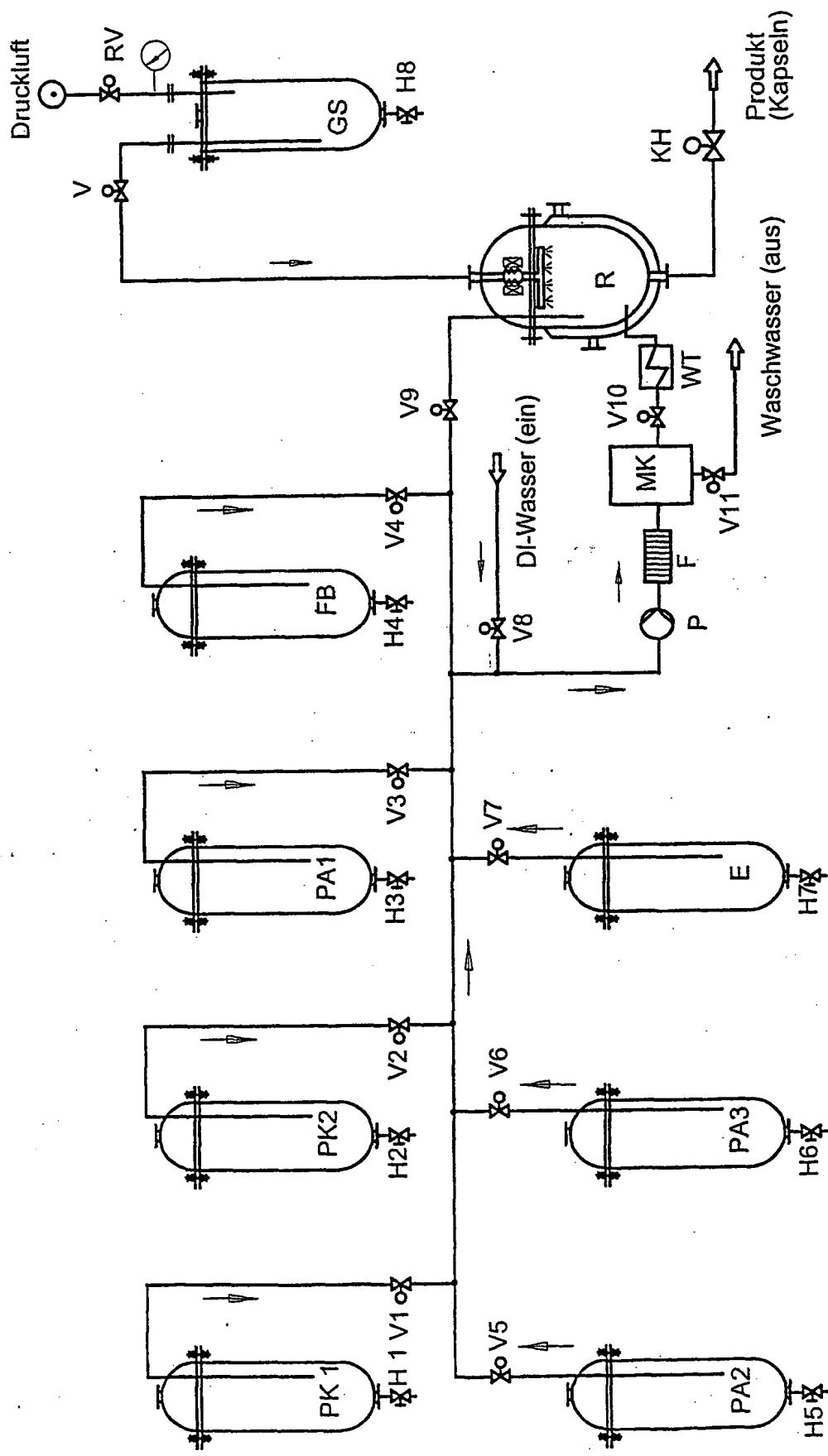


Fig. 3b

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 01/04684A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 B01J13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 38 36 894 A (KRC UMWELTTECHNIK GMBH) 3 May 1990 (1990-05-03) cited in the application the whole document	1-32
X	DE 43 12 970 A (POMMERSHEIM RAINER DIPL ING ; SCHREZENMEIR JUERGEN DR (DE); VOGT WA) 27 October 1994 (1994-10-27) cited in the application the whole document	1-32
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15 June 1988 (1988-06-15) & JP 63 007784 A (HITACHI PLANT ENG & CONSTR CO LTD), 13 January 1988 (1988-01-13) abstract	1-32
	—	—/—

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

9 October 2001

16/10/2001

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willsher, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 01/04684

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 589 370 A (RATUISTE FLORENCIO ET AL) 31 December 1996 (1996-12-31) the whole document -----	1-32

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04684

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 3836894	A	03-05-1990	DE EP	3836894 A1 0367142 A2		03-05-1990 09-05-1990
DE 4312970	A	27-10-1994	DE	4312970 A1		27-10-1994
JP 63007784	A	13-01-1988	JP JP	1730497 C 4017629 B		29-01-1993 26-03-1992
US 5589370	A	31-12-1996	AU AU BR WO EP	720884 B2 6699696 A 9609684 A 9704936 A1 0843616 A1		15-06-2000 26-02-1997 06-07-1999 13-02-1997 27-05-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

b nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/04684

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B01J13/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 38 36 894 A (KRC UMWELTTECHNIK GMBH) 3. Mai 1990 (1990-05-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-32
X	DE 43 12 970 A (POMMERSHEIM RAINER DIPLO ING ; SCHREZENMEIR JUERGEN DR (DE); VOGT WA) 27. Oktober 1994 (1994-10-27) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-32
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 209 (C-504), 15. Juni 1988 (1988-06-15) & JP 63 007784 A (HITACHI PLANT ENG & CONSTR CO LTD), 13. Januar 1988 (1988-01-13) Zusammenfassung	1-32
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

9. Oktober 2001

16/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willsher, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

FrT/EP 01/04684

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 589 370 A (RATUISTE FLORENCIO ET AL) 31. Dezember 1996 (1996-12-31) das ganze Dokument -----	1-32

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 In  nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04684

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3836894	A	03-05-1990	DE EP	3836894 A1 0367142 A2		03-05-1990 09-05-1990
DE 4312970	A	27-10-1994	DE	4312970 A1		27-10-1994
JP 63007784	A	13-01-1988	JP	1730497 C 4017629 B		29-01-1993 26-03-1992
US 5589370	A	31-12-1996	AU AU BR WO EP	720884 B2 6699696 A 9609684 A 9704936 A1 0843616 A1		15-06-2000 26-02-1997 06-07-1999 13-02-1997 27-05-1998